

**EFEK PEMBERIAN BERSAMA ANTARA DEXAMETHASON DAN TEH HIJAU  
(*Camellia sinensis* L.) TERHADAP KADAR GULA DARAH DAN HISTOPATOLOGI  
PANKREAS**

**THE EFFECTS OF JOINT ADMINISTRATION BETWEEN DEXAMETHASON  
AND GREEN TEA (*Camellia sinensis* L.) ON BLOOD GLUCOSE LEVEL AND  
PANCREAS HISTOPATHOLOGY**

**Awanda Martina**

Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta

*e-mail* : [awanda.martina@gmail.com](mailto:awanda.martina@gmail.com)

**Intisari**

**Latar Belakang:** Dexamethason merupakan salah satu obat golongan kortikosteroid sintetis yang banyak digunakan oleh masyarakat. Jika Dexamethason digunakan dalam jangka waktu panjang dan pemakaian dosis besar, dapat menimbulkan efek buruk bagi tubuh berupa penurunan kadar glukosa darah dan menyebabkan kerusakan yang serius pada beberapa organ seperti pada pankreas. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian Teh Hijau (*Camellia sinensis* L.) terhadap KGD dan gambaran histopatologi pankreas yang diberikan dexamethason.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan metode eksperimental dengan *Pre-Post Test Only Controlled Group Design*, dengan 5 kelompok eksperimen yang masing-masing menggunakan 5 ekor tikus. NI kontrol normal; KP diberi suspensi dexamethason 0,54 mg/kgBB satu kali sehari; P1, P2, P3 yaitu kelompok perlakuan yang diberikan infusa teh hijau dengan dosis 1,25 g/kgBB; 2,5 g/kgBB; 5 g/kgBB setiap hari. Semua kelompok menggunakan volume 2 ml. Pada pengecekan KGD dilakukan pada hari ke-0, ke-7 dan ke-14 menggunakan alat *glukometer*. Pada hari ke-14 hewan coba diterminasi dan diambil jaringan pankreas, kemudian dilakukan pembuatan sediaan histopatologi pada organ pankreas dengan pewarnaan *Hematoksin-Eosin* (HE).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa aktivitas penurunan KGD paling baik adalah pada infundasi teh hijau dosis 5 g/kgBB yaitu  $92,00 \pm 2,00$  pada hari ke-14. Infundasi teh hijau dosis 1,25 dan 2,5 g/kgBB masing-masing memberikan penurunan KGD sebesar  $72,67 \pm 3,05$  dan  $76,67 \pm 3,05$  pada hari ke-14. Hal ini tersebut didukung oleh gambaran histopatologi pada teknik HE menunjukkan kondisi pankreas yang masih baik mendekati kondisi normal dengan terlihat adanya perbaikan pada sel pankreas.

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pemberian infusa teh hijau dapat menurunkan KGD dan memperbaiki gambaran histopatologi pankreas pada tikus galur Wistar akibat efek toksik dexamethason 0,54 mg/kgBB pemberian selama 14 hari.

**Kata Kunci:** teh hijau, dexamethason, kadar gula darah, pankreas

## ABSTRACT

**Background:** Dexamethasone is one of the synthetic corticosteroid class drugs widely consumed by the public. If dexamethasone is consumed for long periods and large doses, it can cause adverse effects to the body like decreased blood glucose levels and serious damage to some organs such as the pancreas. The purpose of this study is to determine the effect of giving green tea (*Camellia sinensis* L.) to blood glucose levels and pancreatic histopathologic images given dexamethasone.

**Methods:** This study uses an experimental method with *Pre-Post Test Only Controlled Group Design*, with 5 experimental groups using 5 rats in every group. N1 normal control; KP is given a suspension of dexamethasone 0.54mg/kgBW once daily; P1, P2, P3 is treatment group given green tea infusa with dose 1.25 g/kgBW; 2.5 g/kgBW; 5 g/kgBW daily. All groups use 2 ml volume. On checking blood glucose levels is done on the 0th, 7th and 14th day using *glucometer* tool. On the 14th day the animals are tried determination and taken pancreas tissue, then making histopathology preparations on pancreatic organs with *Hematoxylin-Eosin* (HE) staining.

The results showed that activity of the decrease levels of blood glucose are best in green tea infundation at dose 5 g/kgBW is  $92,00 \pm 2,00$  in day 14. Green tea infundation of 1.25 and 2.5 g/kgBW respectively provide KGD decrease amounted to  $72,67 \pm 3,05$  and  $76,67 \pm 3,05$  in day 14. This is supported by histopathological image of the HE stainning showed histologic image if pancreas in good conditions like normal with visible improvement in pancreatic cells.

Based on the results of the study it can be concluded that the provision of green tea infusions can reduce blood glucose levels and repair on the histopathological illustration of the pancreatic of the wistar rats from the toxic effects of the provision of dexamethasone 0,54 mg/kgBW for 14 days.

**Keywords:** green tea, dexamethasone, blood glucose level, pancreas.

## Pendahuluan

Dalam dunia pengobatan dexamethason merupakan obat yang banyak digunakan. Dexamethason termasuk golongan kortikosteroid yang memiliki aksi farmakologi luas dan lama kerja yang panjang (36-72 jam), sehingga menjadi pilihan terbaik dan sering digunakan dalam berbagai penyakit terutama sebagai anti alergi, anti inflamasi atau immunosupresant. Penggunaan dexamethason diketahui memiliki efek metabolik, salah satunya adalah dapat menyebabkan resistensi insulin dan menurunkan kemampuan insulin menstimulasi translokasi/perpindahan GLUT4 dari sitoplasma ke permukaan sel. Keadaan tersebut dapat mempengaruhi KGD dan memicu terjadinya hiperglikemia (Santi., 2013).

Efek samping penggunaan dexamethason dapat terjadi di beberapa organ termasuk pada pankreas (Ranta *et al.*, 2006). Pada pankreas, efek samping dexamethason di antaranya: menginduksi apoptosis dan menghambat proliferasi sel pankreas. Kerusakan sel tersebut dapat mengakibatkan timbulnya penyakit diabetes mellitus tipe I dan beragam kondisi penyakit lain yang disebabkan oleh gangguan pankreas (Dharma *et al.*, 2015).

Penelitian tentang efek diabetogenik dexamethason sudah banyak dipublikasi, di antaranya menurut Jeong *et al.* (2001) dan Lambilotte *et al.* (1997), sel islet dari binatang pengerat menunjukkan turunnya sekresi insulin sebagai respons dari senyawa glukokortikoid yang bervariasi baik paparan akut maupun kronis. Selain glukokortikoid berkontribusi pada hiperglikemia dan resistensi insulin, ada tambahan peran glukokortikoid dalam merusak sel  $\beta$  pankreas secara langsung (Rojas *et al.*, 2015). Sebagai tambahan, terapi dexamethason menghambat sintesis glikogen yang distimulasi insulin dan aktivasi glikogen sintase (Ruzzin *et al.*, 2005). Glukokortikoid menunjukkan gangguan sel  $\beta$  dalam metabolisme glukosa dengan menurunkan respons dari

*Glucose Transporter 2* (GLUT2) (Gremlich *et al.*, 1997) dan glukokinase (GK) (Borboni *et al.*, 1996).

Pankreas merupakan organ kelenjar penting dalam tubuh yang terdiri dari jaringan eksokrin dan endokrin. Bagian eksokrin terdiri atas sel asinar pankreas yang mensekresikan enzim melalui saluran ke dalam duodenum. Sementara, bagian endokrin yang terdiri dari pulau Langerhans mengekskresikan enzim langsung ke dalam darah (Dharma *et al.*, 2015).

Proses sintesis dan sekresi insulin ini terjadi pada sel-sel  $\beta$  pulau Langerhans pankreas. Kedua proses ini melibatkan berbagai komponen yang mendukung berlangsungnya proses-proses tersebut dengan hasil akhirnya insulin. Pada keadaan tertentu komponen-komponen yang berada dalam sel ini dapat mengalami disfungsi, yang akan mengganggu sintesis dan sekresi sehingga menimbulkan penyakit (Banjarnahor dan Wangko, 2012).

Tanaman teh merupakan tumbuhan yang banyak tersebar di Asia Tenggara, India, Cina Selatan, Laos Barat Laut, Muangthai dan Burma (Effendi *et al.*, 2010). Ada tiga jenis teh, yaitu teh hijau yang tidak terfermentasi, teh olong yang terfermentasi sebagian, dan teh hitam yang terfermentasi sempurna. Fermentasi pada pemrosesan ini adalah perubahan oksidatif dan enzimatis di dalam daun teh. Kandungan dalam daun teh memiliki aktivitas antioksidan yang beberapa puluh kali lebih kuat dibandingkan  $\alpha$ -tocopherol, vitamin C, dan  $\beta$ -carotene. Antioksidan kuat pada tanaman teh berupa senyawa polifenol katekin. Senyawa katekin ini didapati paling banyak pada jenis teh yaitu teh hijau (Rosalia *et al.*, 2016). Hal ini menjadi dasar bahwa kandungan polifenol katekin *epicatecin* (EC), *epigallocatechin* (EGC), *epicatechin-3-gallate* (ECG), *epigallocatechin-3-gallate* (EGCG) dalam teh hijau dapat melindungi kerusakan sel akibat oksidasi serta dapat menekan peningkatan KGD (Song *et al.*, 2003).

Penelitian dari Wardani *et al.*, (2016) menyebutkan bahwa katekin memiliki kemampuan menghambat metabolisme radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan DNA sel dan mampu menstabilkannya.

Studi epidemiologi menunjukkan bahwa dengan mengkonsumsi teh hijau dapat mencegah diabetes tipe 1 dan 2, dimana beberapa senyawa kandungan pada teh hijau dapat meningkatkan insulin basal dan meningkatkan insulin yang menstimulasi pengambilan glukosa dari jaringan adipose, menghambat absorpsi glukosa dari usus dengan menurunkan natrium glukosa transporter pada sel epitelial (Rohdiana *et al.*, 2012).

Senyawa flavonoid yang terkandung pada teh hijau memiliki aktivitas menurunkan KGD dengan meningkatkan sekresi insulin dan meningkatkan sensitivitas sel terhadap insulin (Santi., 2013). Flavonoid juga merupakan antioksidan yang membantu menurunkan KGD serta dapat mencegah kerusakan sel-sel tepatnya pada sel pankreas (Dharma *et al.*, 2015).

### **Metode Penelitian**

Jenis dan rancangan penelitian pada penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental dengan pendekatan *The Pre-Post Test Only Control Group Design* yaitu rancangan yang digunakan untuk mengukur efek setelah diberikan perlakuan pada beberapa kelompok (kontrol dan perlakuan), kemudian dibandingkan efek yang terjadi antara kelompok-kelompok tersebut (Santi, 2003).

Sampel menggunakan tikus Wistar jantan sebagai objek penelitian yang dibagi dalam 5 kelompok secara acak yaitu, kelompok kontrol normal (N1) : diberi makanan dan minuman standar, kelompok dexamethason (KP) : diberi makanan dan minuman standar serta dexamethason dengan dosis 0,54 mg/kgBB/hari, kelompok perlakuan I (P1) : diberi makanan dan minuman standar serta dexamethason dengan dosis 0,54 mg/kgBB/hari dan infusa teh hijau dengan

dosis 1,25 g/kgBB/hari per oral, kelompok perlakuan perlakuan 2 (P2) : diberi makanan dan minuman standar serta dexamethason dengan dosis 0,54 mg/kgBB/hari dan infus teh hijau dengan dosis 2,5 g/kgBB/hari per oral dan kelompok perlakuan perlakuan 1 (P3) : diberi makanan dan minuman standar serta dexamethason dengan dosis 0,54 mg/kgBB/hari dan infus teh hijau dengan dosis 5 g/kgBB/hari per oral (Samsuri *et al.*, 2011).

Tikus diberikan suspensi Dexamethason dengan dosis 0,54 mg/kgBB 1 kali sehari selama 14 hari. Tikus diberi makan dan minum *ad libitum*. Tikus dilakukan pengecekan berat badan setiap 3 hari sekali selama percobaan dalam 14 hari. Pengukuran KGD hewan coba dilakukan pada hari ke-0, ke-7 dan hari ke-14 setelah perlakuan.

Semua tikus hiperglikemik dibersihkan ekornya menggunakan alkohol. Bagian vena ekor tikus ditusuk dengan lanset, kemudian dikeluarkan dan diteteskan pada *strip* yang telah terpasang pada glukometer. Setelah darah menutupi bagian putih *strip* maka kadar glukosa darah tikus putih jantan terbaca (Dila *et al.*, 2016).

Nekropsi serta pengambilan organ hati dan ginjal dilakukan pada hari ke-15 untuk dilakukan pengamatan histopatologi. Pemeriksaan histopatologi dilakukan untuk mengetahui kemungkinan adanya kerusakan atau perubahan struktur jaringan pada tubuh hewan uji yang disebabkan oleh pemberian larutan uji maupun larutan karsinogen. Pembuatan preparat organ serta pemeriksaan histopatologi organ hati dan ginjal dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada.

### **Analisis Data**

Data yang diperoleh dari penelitian berupa kadar glukosa darah dianalisis dianalisis secara statistik menggunakan analisis SPSS 16.0. Apabila hasil uji menunjukkan bahwa data yang terdistribusi normal dan homogen

dilanjutkan dengan metode parametrik yaitu *One way ANOVA* dengan taraf kepercayaan 95%. Kemudian dilanjutkan dengan uji *Duncan*. Untuk melihat adanya perbedaan antar kelompok.

Analisis karakteristik histopatologik pankreas dengan pewarnaan HE secara kualitatif dengan mendeskripsikan lesi yang nampak.

## Hasil dan Pembahasan

### a. Pengukuran Kadar Gula Darah

Penelitian ini berlangsung selama 14 hari. Sebelum dilakukan pengambilan glukosa darah, tikus dipuasakan selama 8 jam untuk menurunkan KGD, dengan harapan ketika diberi perlakuan akan mudah terlihat peningkatan kadar glukosa darahnya, dan juga untuk meningkatkan rasa lapar pada tikus sehingga pada saat diberi perlakuan tikus mampu mengkonsumsi pemberian bersama dari dexamethason dan infusa teh hijau.

Hasil pemeriksaan KGD tikus sebelum dan setelah diinduksi serta setelah pemberian infusa teh hijau selama 14 hari dapat dilihat pada Tabel di bawah ini.

**Hasil KGD**

Kelompok	Rata-rata KGD (mg/dL) $\pm$ SD			Persentase Penurunan KGD Puasa (%)
	Hari ke-0	Hari ke-7	Hari ke-14	
Normal	72,67 $\pm$ 2,51	88,33 $\pm$ 2,31	92,33 $\pm$ 2,88*	-54.3976
Dexamethason	82,00 $\pm$ 3,60	113,67 $\pm$ 12,66	166,00 $\pm$ 10,58	-120.439
Perlakuan 1	86,00 $\pm$ 9,53	111,00 $\pm$ 9,64	72,67 $\pm$ 3,05*	1.503876
Perlakuan 2	90,67 $\pm$ 7,23	121,33 $\pm$ 9,24	76,67 $\pm$ 3,05*	1.503876
Perlakuan 3	89,67 $\pm$ 4,16	105,67 $\pm$ 12,50	92,00 $\pm$ 2,00*	6.107843

Keterangan: \*sig. <0.05 (berbeda signifikan dengan KP)

Dapat dilihat pada Tabel II di atas bahwa terjadi peningkatan KGD setelah pemberian dexamethason. Hal tersebut terjadi karena adanya penurunan aktivitas insulin, sehingga KGD setelah diberi dexamethason meningkat dibandingkan KGD sebelum diberi dexamethason atau kondisi normal. Penurunan sekresi insulin diakibatkan karena sel  $\beta$  yang rusak. Hal ini membuktikan bahwa dexamethason dapat meningkatkan KGD atau menyebabkan gangguan toleransi glukosa darah pada tikus.

Dexamethason dapat menyebabkan peningkatan KGD karena dexamethason mempunyai efek metabolik, di mana

dexamethason dapat menyebabkan peningkatan glukoneogenesis hepar. Glukoneogenesis adalah proses biosintesis glukosa dari prekursor nonkarbohidrat. Prekursor tersebut antara lain adalah gliserol, laktat, dan asam amino.

Dexamethason dapat menstimulasi katabolisme protein menjadi asam amino. Asam amino ini adalah substrat yang diperlukan dalam proses glukoneogenesis. Peningkatan katabolisme protein menjadi asam amino yang kemudian dikonversi menjadi glukosa di hepar oleh asam lemak bebas.

Dexamethason meningkatkan atau menstimulasi lipolisis pada jaringan adiposa. Lipolisis adalah pemecahan lemak menjadi asam lemak dan gliserol. Gliserol merupakan substrat yang diperlukan dalam proses glukoneogenesis.

Dexamethason dapat menyebabkan gangguan atau penurunan uptake dan penggunaan glukosa pada jaringan perifer seperti otot rangka dan jaringan adiposit. Penurunan penggunaan glukosa disebabkan karena penurunan afinitas insulin terhadap reseptor insulin atau resistensi jaringan terhadap insulin seperti liver, jaringan otot rangka, dan jaringan adiposa menyebabkan tidak banyak glukosa yang dapat dimanfaatkan oleh jaringan. Resistensi insulin pada jaringan otot menyebabkan penurunan ambilan glukosa ke dalam sel-sel otot sehingga kadar glukosa di dalam darah menjadi tinggi. Resistensi insulin pada jaringan lemak menyebabkan kerja insulin menurun untuk menekan lipolisis sehingga terjadi peningkatan asam lemak bebas. Kadar asam lemak yang tinggi akan menstimulasi konversi asam amino menjadi glukosa di hepar.

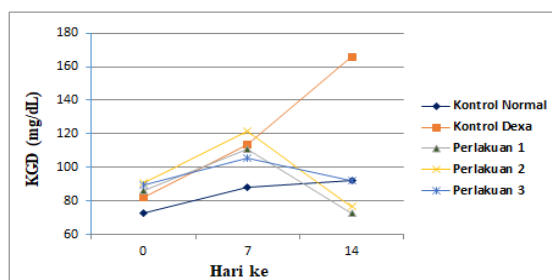
Dexamethason juga menurunkan kemampuan insulin menstimulasi translokasi/perpindahan GLUT4 dari sitoplasma ke permukaan sel. Insulin memiliki peran penting dalam metabolisme karbohidrat, protein dan lemak, meningkatkan ambilan glukosa oleh otot skeletal dan jaringan adiposa

melalui pergerakan glukosa transporter tipe 4 (GLUT4) yang terletak di otot dan jaringan adiposa. Penurunan kemampuan insulin menstimulasi translokasi/perpindahan GLUT4 dari sitoplasma ke permukaan sel menyebabkan glukosa tidak dapat ditransfer ke dalam sel-sel otot, hepar, dan jaringan adiposa.

Dalam keadaan puasa KGD normal yaitu < 100 mg/dL, dan yang menderita diabetes >126 mg/dl. Sementara itu 2 jam setelah makan, maka KGD normal adalah <140 mg/dL dan yang menderita diabetes 180 mg/dL (ADA, 2004). Dalam penelitian lain disebutkan bahwa tikus dinyatakan mengalami hiperglikemia apabila KGD >135mg/dL (Giri, 2008), sedangkan menurut Patel *et al.* (2012) tikus percobaan dikatakan diabetes apabila KGD >200 mg/dL. Jika kadar KGD puasa sampai di atas 160-180 mg/dL, maka glukosa akan dikeluarkan melalui urin (Erwin dkk., 2013).

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dapat dilihat ada perbedaan rata-rata KGD pada setiap kelompok perlakuan. KGD pada kelompok P1 (1,25 g/kgBB), P2 (2,5 g/kgBB), dan P3 (5 g/kgBB) setelah diberi perlakuan telah mengalami penurunan KGD pada hari ke-14 ditunjukkan Gambar di bawah ini.

**Grafik rata-rata KGD vs waktu (hari)**



Hasil uji *Duncan* menunjukkan bahwa hari ke-14 terdapat perbedaan signifikan antara kelompok kontrol normal (N1) dengan kelompok kontrol dexamethason (KP). Hal ini membuktikan bahwa model hiperglikemik telah berhasil diciptakan dengan dexamethason dosis 0,54 mg/kgBB yang efektif digunakan untuk meningkatkan KGD ditunjukkan dengan

kadar rata-rata kelompok KP sebesar 166,00±10,58 mg/dL. Kadar tersebut lebih tinggi dibandingkan kadar kelompok kontrol normal (N1) sebesar 92,33±2,88 mg/dL dengan nilai signifikansi sebesar 0,005 (p<0,05).

Pada persentase penurunan KGD dilakukan yakni untuk mengetahui aktivitas terbaik kelompok perlakuan dalam menurunkan KGD tikus dalam penelitian ini dapat dilihat dari nilai rata-rata penurunan KGD yang dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$\% \text{ penurunan KGD} = \frac{(\text{KGD hari ke-1}) - (\text{KGD hari ke-14})}{(\text{KGD hari ke-1})} \times 100\%$$

Dari Tabel II dapat dilihat bahwa infundasi teh hijau 5g/kgBB (P3) relatif mampu menurunkan KGD lebih banyak di setiap minggu. Penurunan tertinggi terdapat pada minggu ke-2 atau di hari ke-14 sebesar 6.107843% dan diamati dalam waktu 14 hari. Penelitian (Aladhiana, 2007), hasil uji praklinis pada tikus putih (*Rattus norvergicus*) strain wistar model diabetes militus, bahwa pemberian herbal yang mengandung flavonoid dengan dosis 0,5 g/tikus/hari, 1 g/tikus/hari dan 2 g/tikus/hari selama 10 hari berturut-turut, aman dikonsumsi dan tidak bersifat toksik, bahkan dapat memperbaiki sel  $\beta$  pankreas dengan menurunkan apoptosis dan nekrosis, meningkatkan proliferasi sel  $\beta$  pankreas serta menurunkan KGD.

## b. Pemeriksaan Histopatologi Pankreas

Pemeriksaan histopatologik jaringan pankreas menggunakan pewarna ganda yaitu HE dilakukan di Laboratorium Patologi, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada. Preparat histopatologik pankreas tikus galur Wistar dianalisis menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x. Pewarnaan HE dilakukan untuk mengetahui kondisi pankreas secara umum pada tiap kelompok. Langkah awal yang perlu dilakukan untuk mengamati histopatologik jaringan adalah fiksasi. Fiksasi bertujuan untuk mempertahankan kondisi struktur dan komponen sel sama seperti sebelum dinekropsi atau menghindari perubahan

jaringan oleh enzim di dalam sel (autolisis). Potongan organ difiksasi dengan secepat mungkin setelah organ diangkat dari tubuh hewan.

Perubahan-perubahan yang diamati pada penelitian ini adalah degenerasi dan nekrosis pada semua kelompok, baik pada kelompok kontrol normal, kelompok dexamethason maupun pada kelompok perlakuan. Efek dari pemberian terapi didasarkan pada perubahan keadaan histopatologi masing-masing irisan histopatologi yaitu keadaan inti sel, keadaan sitoplasma dan jumlah sel yang mengalami degenerasi dan nekrosis pada masing-masing kelompok. Pengamatan yang dilakukan pada morfologi umum jaringan pankreas yaitu kondisi sel-sel insula Langerhans. Hasil histopatologik pankreas dapat ditunjukkan pada Tabel di bawah ini.

#### Hasil histopatologik preparat pankreas

Kelompok	Tikus ke-	Hasil (Insula Langerhans)
Normal	1	Tidak ada perubahan
	2	Tidak ada perubahan
	3	Tidak ada perubahan
Dexamethason	1	Tidak ada perubahan
	2	Degenerasi berat
	3	Degenerasi berat, nekrosis ringan
Perlakuan 1	1	Tidak ada perubahan
	2	Degenerasi ringan
	3	Degenerasi berat, nekrosis ringan
Perlakuan 2	1	Degenerasi ringan
	2	Degenerasi berat, nekrosis ringan
	3	Degenerasi ringan
Perlakuan 3	1	Degenerasi berat, nekrosis ringan
	2	Nekrosis ringan
	3	Nekrosis ringan

Berdasarkan di atas, secara deskriptif perbandingan histopatologi dari sampel kontrol normal dan kelompok dexamethason menunjukkan gambaran yang sangat bertolak belakang. Pada Tabel hasil histopatologi dapat dilihat pada pengamatan histopatologik pankreas tikus kelompok normal menunjukkan kondisi sel-sel pankreas yang normal dengan jumlah insula Langerhans yang jelas, sel-sel berbentuk teratur, dan tidak terdapat sel yang mengalami peradangan. Insula Langerhans yang diwarnai terlihat lebih terang. Insula Langerhans tersebar merata di jaringan pankreas dengan ukuran yang bervariasi di dalam lobus yang sama. Sel yang ada dalam insula Langerhans terlihat normal, penuh dengan jarak intraseluler yang tidak berarti, dan tidak mengalami

kerusakan. Jumlah dan ukuran tiap sel terlihat banyak dan merata.

Dari Tabel hasil histopatologi dapat dilihat bahwa insula Langerhans pada kelompok normal tidak terjadi perubahan morfologi, sedangkan pada kelompok dexamethason (KP) terdapat 2 tikus yang mengalami perubahan morfologi yaitu nekrosis dan degenerasi pada insula Langerhans. Nekrosis yang terjadi pada sel  $\beta$  pankreas diduga terjadi karena adanya perubahan susunan DNA pada membran sel  $\beta$  akibat pemberian dexamethason sebagai glukokortikoid dalam merusak sel  $\beta$  pankreas secara langsung, sehingga produksi insulin menurun.

Kelompok dexamethason dimana yang diberikan dexamethason 0,54 mg/kgBB memperlihatkan kondisi morfologi yang berbeda dengan kelompok normal dapat ditunjukkan. Perbedaan terlihat dari sel insula Langerhans mengalami nekrosis dan juga degenerasi. Kerusakan berupa nekrosis dan degenerasi pada pankreas diakibatkan oleh dexamethason. Nekrosis merupakan kerusakan *irreversible*, sel terlihat mengalami piknosis dan fragmentasi pada inti selnya serta mengalami hiperosmofilik pada sitoplasma. Lain halnya degenerasi adalah kerusakan *reversible*, tetapi apabila dibiarkan terus-menerus dapat menjadi nekrosis.

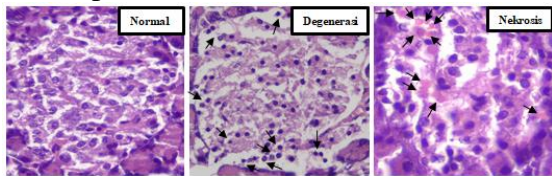
Mekanisme nekrosis sel oleh dexamethason terjadi karena obat ini berikatan dengan reseptor glukokortikoid pada sel. Dexamethason menghambat transkripsi dari protein Bcl-2 yakni protein yang bertanggung jawab sebagai anti apoptosis. Dexamethason juga mengganggu polaritas membran mitokondria, yaitu salah satu bagian dari sel berfungsi sebagai pabrik energi dari sebuah sel (Ranta *et al.*, 2006). Selain itu, obat golongan ini merupakan penyebab terjadinya stres oksidatif pada sel.

Seperti penelitian (Dharma *et al.*, 2015) bahwa pemberian dexamethason secara subkutan dengan dosis 0,13 mg/kg dapat menyebabkan nekrosis hingga autolisis



pada pankreas tikus putih. Efek samping penggunaan dexamethason dapat terjadi di beberapa organ termasuk pada pankreas. Pada pankreas, efek samping dexamethason di antaranya : menginduksi apoptosis dan menghambat proliferasi sel pankreas (Ranta *et al.*, 2006). Kerusakan sel tersebut dapat mengakibatkan timbulnya penyakit diabetes mellitus tipe I dan beragam kondisi penyakit lain yang disebabkan oleh gangguan pankreas.

Pada penelitian Jones *et al.* (2013) bahwa KGD tinggi menunjukkan adanya perubahan morfologi pankreas seperti atrofi, vakuolisasi sitoplasma, inti sel berwarna gelap atau piknosis, batas antara sel insula Langerhans dengan sel asiner tidak jelas, kongesti pembuluh darah, dan jaringan interstisial yang meluas. Penurunan massa sel  $\beta$  dapat mempengaruhi terjadinya kondisi tersebut karena kematian sel akibat efek toksik glukosa darah yang berlebih terjadi dalam waktu lama (Cnop *et al.*, 2005). Hasil gambar histopatologi pankreas dapat dilihat pada Gambar berikut ini.



Keterangan :Gambaran histopatologi pulau Langerhans dengan perbesaran 400x. Kelompok tikus yang mengalami nekrosis dan degenerasi terdapat pada kelompok dexamethason, perlakuan 1, perlakuan 2, dan perlakuan 3.

Faktor-faktor yang dapat menyebabkan kematian sel  $\beta$  pankreas di antaranya glukotoksisitas, lipotoksisitas, inflamasi, dan stres oksidatif. Masing-masing mekanisme dapat terjadi pada individu yang berbeda disebabkan oleh perbedaan genetik, metabolisme, dan sebagainya. Hasil tersebut dibuktikan dalam penelitian ini bahwa sel  $\beta$  pada kelompok dexamethason (KP) berkurang karena adanya kerusakan, sehingga sekresi insulin sedikit.

Kerusakan pankreas dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor lain dari kondisi tertentu masing-masing tikus selain pemberian dexamethason pada penelitian ini yaitu:

faktor pakan dan minum, stress, tingkat kebersihan kandang, serta kemungkinan faktor terjadinya kontaminasi bakteri, virus, suhu, sinar radioaktif, trauma mekanik, maupun jamur dari kondisi awal tikus berasal maupun (Berata *et al.*, 2011). Faktor-faktor tersebut sangat diperhatikan sebaik-baiknya untuk mencegah munculnya variabel pengganggu sehingga mendapatkan hasil penelitian yang valid.

Kelompok P1 yang diberikan dexamethason 0,54 mg/kgBB dan infusa teh hijau dosis 1,25 g/kgBB/hari menunjukkan adanya degenerasi dan nekrosis. Begitu juga pada kelompok P2 yang diberikan dexamethason 0,54 mg/kgBB dan infusa teh hijau dosis 2,5 g/kgBB/hari gambaran histopatologi terlihat adanya nekrosis ringan dan sel-sel mengalami degenerasi. Kemudian pada kelompok P3 yang diberikan dexamethason 0,54 mg/kgBB dan infusa teh hijau dosis 5g/kgBB/hari kondisi pankreas menunjukkan adanya nekrosis berat dan disertai degenerasi sel.

Degenerasi hidropis adalah perubahan yang bersifat reversible, sehingga apabila paparan bahan toksik dihentikan, sel yang mengalami kerusakan akan kembali normal. Apabila keracunan terus berlanjut maka akan menyebabkan sel mati (irreversible). Degenerasi yang berlangsung terus-menerus akan menyebabkan kematian sel. Kematian sel merupakan kerusakan yang bersifat irreversible (menetap), sehingga hepatosit tidak dapat kembali ke bentuk normal. Kematian sel dapat terjadi melalui proses apoptosis dan nekrosis sel. Apoptosis merupakan proses kematian sel yang terencana atau terprogram yang dipicu oleh fragmen DNA, sedangkan nekrosis sel dicirikan dengan adanya sel radang. Nekrosis dapat bersifat lokal atau difus, yang disebabkan oleh keadaan iskemia, anemia, kekurangan oksigen, bahan-bahan radikal bebas, gangguan sintesis DNA dan peptide (Lilis, 2008).

Hasil pengamatan yang telah dianalisis secara deskriptif bahwa kondisi yang



mendekati gambaran jaringan pada kelompok normal adalah kelompok P1 yang diberikan dexamethason 0,54 mg/kgBB dan infusa teh hijau dosis 1,25 g/kgBB/hari dan kelompok P2 yang diberikan dexamethason 0,54 mg/kgBB dan infusa teh hijau dosis 2,5 g/kgBB/hari. Pankreas masih lebih baik dibandingkan pada kelompok P3 yang diberikan dexamethason 0,54 mg/kgBB dan infusa teh hijau dosis 5 g/kgBB/hari. Faktor yang diduga menyebabkan hal tersebut adalah terjadinya efek toksik pada organ pankreas setelah peningkatan dosis infusa teh hijau menjadi 5 g/KgBB/hari. Namun jika dilihat dari hasil pengamatan histopatologik maupun morfologi gambaran histopatologik pankreas secara deskriptif terlihat bahwa kelompok yang diberikan infusa daun teh hijau terjadi penurunan kerusakan sel pankreas.

Kondisi hiperglikemia kronis cenderung meningkatkan pembentukan radikal bebas (ROS) melalui jalur metabolisme glukosa seperti autooksidasi glukosa, metabolisme pembentukan metilglioksal, dan fosforilasi oksidatif (Robertson et al., 2004 dalam Suarsana et al., 2012). ROS yang berlebih ini meningkatkan kejadian stres oksidatif dan merusak sel  $\beta$  pankreas.

Stres oksidatif adalah kerusakan in vivo molekul biologi yang dipicu oleh ROS selama prosesnya (Lipinski, 2011). Stres oksidatif mempengaruhi banyak jalur seluler yang dapat menuntun pada inisiasi dan kemajuan kerusakan sel dalam tubuh (Maiese et al., 2010). Penyakit yang disebabkan oleh stres oksidatif lebih tepat diterapi dengan antioksidan (Lipinski, 2011).

Reaksi radikal bebas di dalam sel tubuh dapat dinetralkan dengan bantuan antioksidan alami yang berasal dari metabolit sekunder tanaman. Mekanisme antioksidan dalam menghentikan reaksi radikal bebas meliputi donor elektron dari atom hidrogen, pengikatan metal chelator, dan inaktivasi singlet oxygen. Antioksidan berperan dalam menetralkan radikal bebas

karena memiliki atom H pada gugus OH yang dapat mendonorkan elektron pada radikal bebas sehingga molekul radikal bebas memiliki atom terluar yang seimbang atau genap (Fahrudin et al., 2015).

Teh hijau memiliki kandungan utama berupa polifenol yang terdiri atas katekin. Katekin merupakan flavonoid yang terkandung dalam teh hijau yang memiliki kemampuan menghambat metabolisme radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan DNA sel.

Hal ini disebabkan teh hijau mengandung flavonoid yang berperan dalam scavenging radikal bebas. Aktivitas scavenging flavonoid diawali dengan pemberian gugus hidrogen atau electron pada radikal bebas ( $R\bullet$ ). Pemberian gugus hidrogen pada radikal bebas akan menghasilkan molekul radikal flavonoid ( $FIO\bullet$ ) dan molekul stabil (RH). Radikal flavonoid ( $FIO\bullet$ ) memiliki reaktivitas yang lebih rendah dibandingkan radikal bebas ( $R\bullet$ ). Adapun radikal flavonoid ( $FIO\bullet$ ) akan berikatan dengan radikal lainnya menjadi senyawa non reaktif (Sandhar et al. 2011).

Kandungan flavonoid pada daun teh hijau berperan sebagai penangkal radikal bebas (ROS) yang diakibatkan oleh dexamethason. Senyawa ini mampu memperbaiki dengan berbagai mekanisme, salah satunya dengan meningkatkan produksi enzim katalase yang akan memecah hidrogen peroksida menjadi oksigen dan air yang tidak berbahaya bagi pertumbuhan sel (Madinah et al., 2016). Semakin baik struktur histologik pankreas karena senyawa flavonoid yang terkandung dalam tanaman tersebut mampu mengikat dan mengurangi jumlah ROS.

### **Kesimpulan Dan Saran**

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pemberian infusa daun teh hijau (*Camellia sinensis* L.) dapat menurunkan KGD dan memperbaiki kerusakan sel pankreas akibat pemberian jangka panjang dexamethason

0,54mg/kgBB. Dosis infusa daun teh hijau yang menunjukkan persentase penurunan KGD puasa paling besar adalah dosis 5 g/kgBB/hari dan untuk kejadian kerusakan sel pankreas paling kecil adalah dosis 1,25 g/kgBB/hari.

Perlu dilakukan pengujian lebih lanjut untuk menentukan dosis infusa optimum yang dapat menurunkan KGD dan dapat meningkatkan distribusi sel  $\beta$  pada pankreas serta dalam aspek farmakokinetik dan farmakodinamik mengenai efek toksik pemberian jangka panjang dexamethason.

#### Ucapan Terima Kasih

1. Dr. Moch.Saiful Bachri, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing skripsi.
2. Dr. Kintoko, M.Sc., Apt selaku dosen penguji I skripsi.
3. Dr. drh. Sapto Yuliani, M.P selaku dosen penguji II skripsi.

#### Daftar Pustaka

[ADA] American Diabetes Association. 2004. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 27: S88-S90.

Anonim, 2001, *Inventaris tanaman Obat Indonesia* (I), Jilid 2, Departemen Kesehatan dan Kesejahteraan Sosial Republik Indonesia, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Jakarta.

Anonim, 2014, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, 276-277, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.

Aladhiana. (2007). Pengaruh Jus Jambu Biji (*Psidium guajava* Linn) Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Pasien Diabetes Miletus Rawat Jalan Dikota Mataram. Retrieved from <http://jurnalgiziprima.wordpress.com>

Anindita, R., Soeprbowati, T.R., Suprpti, N.H., 2012, Potensi teh hijau (*Camellia sinensis* L.) dalam perbaikan fungsi hepar pada mencit yang diinduksi monosodium glutamate (MSG), *Buletin Anatomi dan Fisiologi*, Volume 20, Nomor 2, Pages 15– 23

Banjarnahor, E., & Wangko, S. (2012). Sel Beta Pankreas Sintesis Dan Sekresi Insulin. *Jurnal Biomedik*, 4, 156–162.

Baqarizky, F. (2015). *Gambaran Histopatologik Pankreas, Hepar dan Ginjal Tikus Diabetes Mellitus yang Diinduksi Pewarnaan Hematoksilin Eosin*. UIN Syarif Hidayatullah Jakarta.

Berata, I.K., Winaya, I.B.O., Adi, A.A.A.M., Adnyana, I.B.W., 2011, *Patologi Veteriner Umum*, Denpasar: Swasta Nulus.

Biswas, K.P., 2006. *Description of Tea Plant. In: Encyclopaedia of Medicinal Plants*. New Delhi: Dominant Publishers and Distributors.

Borboni P, Porzio O, Magnaterra R, Fusco A, Sesti G, Lauro R, Marlier LN. 1996. Quantitative analysis of pancreatic glucokinase gene expression in cultured beta cells by competitive polymerase chain reaction. *Mol Cell Endocrinol* 117(2): 175-81

Chang-Chen, KJ, Mullur, R, and Bernal, Mizrachi, E., 2015,  $\beta$ -cell Failure as a Complication of Diabetes, *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, Author Manuscript, 9(4):329-343

Chaturvedula, V.S.P and Prakash, I. 2011. *The aroma, taste, color and bioactive constituents of tea*. *Journal of Medicinal Plants Research* Vol. 5(11)

Cnop, M.N., Welsh, N., Jonas, J.C., A., Jorns, A., Lenzen, S., and Eizirik, D.L., 2005, Mechanisms of Pancreatic  $\beta$ -Cell Death in Type 1 and Type 2 Diabetes Many Differences, Few Similarities, *Diabetes*, 54: 97-107

- Dalmazi DG, Pagotto U, Pasquali R, Vicennati V. 2012. Glucocorticoids and type 2 diabetes: from physiology to pathology. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 12:1-9.
- Davani, B., 2003, Increased Glucocorticoid Sensitivity in Pancreatic  $\beta$ -cells: Effects on Glucose Metabolism and Insulin Release, *Tesis*, Department of Medical Nutrition and Molecular Medicine Karolinska Institute, Stockholm.
- Dharma, I. G. B. S., Berata, I. K., & Samsuri. (2015). Studi Histopatologi Pankreas Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) yang Diberi Deksametason dan Suplementasi Vitamin E. *Indonesia Medicus Veterinus*, 257–266.
- Dila, B. F. R., Sari, B. L., & Wientarsih, I. (2016). Efektivitas Infusa Daun Teh Putih (*Camellia Sinensis L.*) Terhadap Penurunan Glukosa Darah Tikus Putih Jantan Galur *Sprague Dawley*.
- Efendi, R. (2008). Pengendalian Kadar Glukosa Darah Oleh Teh Hijau Dan Atau Teh Daun Murbei Pada Tikus Diabetes, 4–14.
- Erwin, Etriwati, Muttaqien, Pangestiningih, T.W., dan Widyarini, S., 2013, Ekspresi Insulin pada Pankreas Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi dengan *Streptozotocin* Berulang, *Jurnal Kedokteran Hewan*, 7(2): 97-100
- Fahrudin, F., Solihin Duryadi, D., Kusumorini, N., & Ningsih, S., 2015, Efektifitas ekstrak gambir (Uncaria gambir (Hunter) Roxb.) sebagai hepatoprotektor pada tikus (*Rattus norvegicus L.*) yang diinduksi CCl 4, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 13(2): 115–122.
- Ferita, I., Tawarati., & Syarif, Z., 2015, Identifikasi dan karakterisasi tanaman enau (*Arenga pinnata*) di Kabupaten Gayo Lues, *Prosiding semnas masy biodiv indon*, 1: 31–37.
- Giri, L.M., 2008, Potensi Antioksidasi Daun Salam: Kajian *In Vivo* Pada Tikus Hiperkolesterolemia dan Hiperglikemia, *Skripsi*, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam IPB, Bogor.
- Goeswin, A., 2009, Teknologi Bahan Alam, Bandung: Intitut Tekhnologi Bandung
- Gremlich S, Roduit R, Thorens B. 1997. Dexamethasone induces posttranslational degradation of GLUT2 and inhibition of insulin secretion in isolated pancreatic beta cells. Comparison with the effects of fatty acids. *J Biol Chem* 272(6): 3216-3222
- Hanafiah, AK. 2011. Rancangan Percobaan: Teori dan Aplikasi. PT. Raja Grafindo Persada: Jakarta.
- Hanani, E., 2015, Analisis Fitokimia, Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Hastuti, N.M., Subiyono, Martsiningsih, A.M., 2013, Pengaruh Hepatoprotektor Seduhan Teh Hijau (*Camellia Sinensis L.*) Terhadap Aktivitas Gamma Glutamyl Transferase (GGT) Pada *Rattus norvegicus* yang Diinduksi Karbon Tetraklorida, *Skripsi*, Poltekkes Kemenkes, Yogyakarta.
- Jameson J.L., 2010, *Harrison's Endocrinology Second Edition*, 271-272, McGraw-Hill Companies, USA.
- Jeong IK, Oh SH, Kim BJ, Chung JH, Min YK, Lee MS, Lee MK, Kim KW. 2001. The effects of dexamethasone on insulin release and biosynthesis are dependent on the dose and duration of treatment. *Diabetes Res Clin Pract* 51(3): 163-171.

- Jones, H.B., Alison, L., Bioley, Pemberton, J., Randall, K.J., 2013, Quantitative Histopathological Assesment of Retardation of Islets of Langerhans Degeneration in Rosiglitazone-dosed Obese ZDF Rats Using Combined Insulin and Collagens (I and III) Immunohistochemistry with Automated Image Analysis and Statistical Modeling, *Toxicologic Pathology*, 41: 425-444
- Katzung, B.G. 2003. Drugs Used in Disorders of Coagulation, In : Basic & Clinical Pharmacology. McGraw-Hill. 9th ed.p.775-776
- Kress, H., 2011, *Practical Herbs*, Tersedia dalam : [http : //henriettesherbal.com /pictures/ p03/pages/camellia-sinensis-1.htm](http://henriettesherbal.com/pictures/p03/pages/camellia-sinensis-1.htm). (Diakses pada 5 Desember 2017)
- Lambillotte C, Gilon P, Henquin JC. 1997. Direct glucocorticoid inhibition of insulin secretion. An in vitro study of dexamethasone effects in mouse islets. *J Clin Invest* 99(3): 414-423.
- LIPI (*Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia*), 2009, *Pangan dan Kesehatan*, Bogor: UPT- Balai Informasi Teknologi LIPI
- Lipinski, B., 2011, Hydroxyl Radical and Its Scavengers in Health and Disease, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 11:1-9
- Madihah, Alfina, F., & Gani, Y. Y. (2016). Kadar Glukosa Darah Dan Gambaran Histologis Pankreas Mencit (*Mus musculus L.*) Yang Diinduksi Alokasan Setelah Perlakuan Ekstrak Rimpang Temu Mangga (*Curcuma mangga Val.*). *Departemen Biologi*, 20, 64–68.
- Mahmood, T., Akhtar, N. & Khan, B.A., 2010. The Morphology, Characteristics, and Medicinal Properties of Camellia Sinensis' Tea. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(19): 2028-2033. Available at <https://academicjournals.org/journal/JMPR/article-full-text-pdf/A9725D815888>. [Accessed on 29 August 2019].
- Maiese, K., Chong, Z.Z., Hou, J., and Shang, Y.C., 2010, Oxidative Stress: Biomarkers and Novel Therapeutic Pathways, *Experimental Gerontology*, 45(3): 217-234
- McPhee, S.J., and Ganong, W.F., 2011, Patofisiologi Penyakit: Pengantar Menuju Kedokteran Klinis, diterjemahkan oleh Dany, F., 467-480, EGC, Jakarta.
- Mescher, A. L., 2010, *Junqueira's Basic Histology*, edisi 12. United States: McGraw-Hill
- Mescher, A.L., 2012, Histologi Dasar JUNQUEIRA Teks & Atlas Edisi 12, diterjemahkan oleh Hartanto, H., 1-13, EGC, Jakarta.
- Norman, J., 1998, The Role of Cytokines in the Pathogenesis of Acute Pancreatitis, *The American Journal of Surgery*, 175: 76-83
- Nugent, D.A., Smith, D.M., and Jones, H.B., 2008, A Review of Islet of Langerhans Degeneration in Rodent Models of Type 2 Diabetes, *Toxicologic Pathology*, 36: 529-551
- Pandey, A., Chawla, S., Guchhait, P., 2015, Type-2 Diabetes: Current Understanding and Future Perspective, *International Union of Biochemistry and Molecular Biology*, 67(7): 506-513
- Patel, J.M. 2008. A Review of Potential Health Benefits of Flavonoids. Lethbridge Undergraduate Res. J. 3(2)
- Pratiwi, D., Hastuti, N., W, N. N., Armandari, I., Ikawati, M., &

- Hermawan, A., 2010, Potensi ekstrak etanolik kulit buah jeruk nipis (*Citrus aurantiifolia* (Cristm.) Swingle) sebagai agen khemopreventif melalui penekanan ekspresi c-myc dan penghambatan proliferasi pada sel payudara tikus galur Sprague Dawley terinduksi 7,12-dimetilbenz[a]antracena, *Majalah Obat Tradisional*, 15(1): 8–15.
- Pratiwi, H.C., Abdul, M., 2015, Teknik dasar histologi pada ikan gurame (*Osphronemus gourami*), *Jurnal Ilmiah Perikanan dan Kelautan*, Vol. 7, No. 2
- Ranta, F., Avram, D., Berchtolf, S., Dufer, M., Drews, G., Lang, F., Ullrich, S., 2006, Dexamethasone Induces Cell Death in Insulin-Secreting Cells, an Effect Reversed by Exendin-4, USA, American Diabetes Association.
- Ridho, M.R., Ismail, A., 2010, Pengaruh pemberian Deksametason dosis bertingkat per oral 30 hari terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus wistar, *Laporan Peneletian*, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Robertson *et al.* 2004 dalam Suarsana IN., Priosoeryanto BP, Bintang M, Wresdiyati T. 2012. Profil Glukosa Darah dan Ultrastruktur Sel Beta Pankreas Tikus yang Diinduksi Senyawa Aloksan. *JITV*. 15 (2): 118-123.
- Rohdiana, D., Adang, F., Anik, S., Nuni, Y. 2012. *Uji Aktifitas Anidiabetes Ekstrak Etanol Teh Hijau Pada Tikus Putih*. *Jurnal Penelitian Teh dan Kina* 15(1) 2012: 32-39.
- Rojas J, Chávez-Castillo M, Chávez-Castillo M, Cabrera M, Cabrera M, Bermúdez V, Bermúdez V. 2015. Glucococorticoidinduced death of pancreatic Beta cells: an organized chaos. *JOP* 16(1): 11-19.
- Rosalia, A. A., Indrasari, M. C., Tangsilan, M. A., Jayadi, T., & Danu, S. S. (2016). Pengaruh Infusa Teh Hitam (*Camelia Sinensis*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar, Renal Dan Jumlah Sel-Antan Spraguedawley Diinduksi Etanol 20%. *Berkala Ilmiah Kedokteran Duta Wacana*, 2, 243–253.
- Ross, I.A., 2005. *Tea Common Names and Its Uses*. In: *Medicinal Plants of the World 3rd vol*. New Jersey: Humana Press.
- Ruzzin J, Wagman AS, Jensen J. 2005. Glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscles: defects in insulin signalling and the effects of a selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor. *Diabetologia* 48(10): 2119-2130.
- Sandhar, K.H. Bimlesh, K., Prasher, S., Prashant, T., Salhan, M. and Sharma, P., 2011, A Review of Phytochemistry and Pharmacology of Flavonoids. *International Pharmaceutica Sciencia*, Vol 1. Issue 1.
- Santi, D. A. (2013). Efek Jus Buah Jambu Biji (*Psidium guajava* Linn) Terhadap Gangguan Toleransi Glukosa Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Akibat Efek Samping Dexamethason. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*, 2, 1–7.
- Saraswati, A. (2015). Efektivitas Ekstrak Daun Teh Hijau (*Camellia Sinensis*) Dengan Naocl 2,5% Terhadap Bakteri *Entereoccus faecalis* Sebagai Alternatif Larutan Irigasi Saluran Akar.
- Sari, W.A., 2010, Karakterisasi Ekstrak Daun Teh Hijau (*Camellia sinensis* L.), *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Sanatha Dharma, Yogyakarta.
- Satiavani, I., & Ismail, A. (2010).

- Pengaruh Pemberian Deksametason Dosis Bertingkat Per Oral 30 Hari Terhadap Kerusakan Sel Hepar Tikus Wistar. UNIVERSITAS DIPONEGORO.
- Setiawan, R., 2010, Pengaruh Pemberian Ekstrak Kelopak Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Tikus Putih (*Rattus novergicus*) yang Diinduksi Aloksan, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran UNS, Surakarta.
- Sherwood L. 2011. Fisiologi manusia dari sel ke sistem. Edisi ke-6. Jakarta: EGC.
- Soelistijo, S.A., Novida, H., Rudijanto, A., Soewondo, P., Suastika, K., Manaf, A., Sanusi, H., Lindarto, D., Shahab, A., Pramono, B., Langi, Y.A., Purnamasari, D., Soetedjo, N.N., Saraswati, M.R., Dwipayana, M.P., Yuwono, A., Sasiarini, L., Sugiarto, Sucipto, K.W., Zufry, H., 2015, *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*, 11, Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, Jakarta.
- Song, E.K., Hur, H., Han, M.K., 2003, Epigallocatechin gallate prevents autoimmune diabetes induced by multiple low doses streptozotocin in mice, *Arch Pharm Res.* 26:7, 559-563
- Tuminah, S. 2004. Teh [*Camellia sinensis* O.K. var. *Assamica* (Mast)] sebagai Salah Satu Sumber Antioksidan. *Cermin Dunia Kedokteran* No. 144. Jakarta: Pusat Penelitian dan Pengembangan Pemberantasan Penyakit, Balai Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan RI
- Wardani, R. N., Sakinah, E. N., & Nurdian, Y., 2016, Pengaruh pemberian ekstrak etanol brokoli (*Brassica oleracea*) terhadap kadar SGOT dan SGPT tikus Wistar yang diinduksi DMBA, *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, 4(2): 196–199.
- Wicaksono, A. Y. (2013). Uji Daya Anti Inflamasi dan Sifat Fisik Krim Fraksi Etil Asetat Ekstrak Teh Hijau Secara In Vitro dengan Variasi Konsentrasi Asam Oleat sebagai Enhancer.
- Wijayanthi, D. K. K., Berata, I. K., Samsuri, & Sudira, I. (2017). Histopatologi Usus Halus Tikus Putih Jantan yang Diberikan Deksametason dan Vitamin E. *Buletin Veteriner Udayana*, 9, 47–53. <https://doi.org/DOI: 10.21531>
- Wilda, Z.I., 2016, Pengaruh Pemberian Ekstrak Teh Hijau (*Camellia sinensis* L.) Terhadap Glukosa Darah dan Gambaran Histopatologi Hepar Mencit Diabetes Yang Diinduksi Aloksan, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- Yasmin., 2016, Uji aktivitas antidiabetes ekstrak teh hitam dan teh hijau secara *In vitro* menggunakan metode enzim  $\alpha$ -glukosidase, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Jember
- Zowail, M.E.M; Khater, E.H.H and EL-Asraq, M.E.M. 2009. Protective effect of green tea extract against cytotoxicity induced by enrofloxacin in rat Egypt. *Acad.J.Giolog. Sci.*, 1(1): 45-64